

JA 0142913  
SEP 1982

09

86701 E/41 NITTO ELECTRIC IND KK 27.02.81-JP-029135 (03.09.82) A61k-09/70 A61l-15/03	A96 B07 C03 P34 NIH 27.02.81 *J57142-913	A(12-VI) BC(4-C2, 4-C3B, 4-C3C, 10-A7, 10-E4C, 11-C4, 12-M10) 7 344
Pharmaceutical donor material closely adhesive to skin - consist of mixt. of physiologically active substance and gelling carrier comprising water-soluble polymer		
Mouldings which adhere closely to the skin to release physiologically active substances consist of (1) a mixt. of a polyhydric alcohol and a physiologically active substance, and (2) a gelling carrier comprising a water-soluble polymer.		
<b>USE/ADVANTAGES</b> The mouldings provide a method for administering drugs through the skin. They are easily manageable and easily applicable to the skin and most of the drug is released to the applied part with absorption of ambient moisture. The mouldings can also be used to release an active substance (e.g. insecticide, attractant, repellent) into the air.		
<b>DETAIL</b> Polyhydric alcohol includes glycerin, erythritol, xylitol, sorbitol, butanediols, hexanediol, hexylene glycol, adducts (mol. wt. 200-10000) of low molecular alcohols (e.g.		
ethylene glycol) with alkylene oxides (e.g. ethylene oxide), polypropylene glycol, polyethylene glycol, etc. The active substance includes corticoids (e.g. prednisolone acetate, dexamethasone), antibiotics (e.g. neomycin, tetracycline), anaesthetics (e.g. lidocaine), antihistamines (e.g. diphenhydramine HCl), antimicrobials (e.g. benzalkonium chloride), analgesic antiinflammatory agents (e.g. indometacin, methyl salicylate), and CNS drugs (e.g. diazepam, nitazepam). The water soluble polymer includes CMC, hydroxyethyl-cellulose, hydroxypropylcellulose, polyvinyl alcohol, polyacrylate, soluble starch, lower alkyl acrylates/monomer (acrylic, methacrylic, maleic acids) copolymers, etc. The mouldings may be prep'd. as follows. (1) The polymer is dissolved in water at 6.1-10 wt.% to give a viscous soln. (viscosity 1500-5000 cP). (2) The active substance is added to a polyhydric alcohol at 1-10 wt.% to give a soln. or suspension. (3) The soln. or suspension of (2) (100-1500 pts.) is added to the soln. of (1) (100 pts.) and stirred well. (4) The mixt. is spread on a mould liner or carrier and dried to remove water.		

J57142913+

EXAMPLE

CMC (10g) is dissolved in pure water (110g). Diazepam (4g) is suspended in glycerin (40g). The CMC soln. is mixed with the diazepam suspension, and the mixt. is spread on a polyester film of 25 µm thickness so that the thickness of moulding is 200 µm after drying. (SppW52).

J57142913

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57-142913

Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/70  
# A 61 L 15/03

識別記号  
内装理番号  
7057-4C  
7033-4C

⑫ 公開 昭和57年(1982)9月3日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑬ 生理活性物質供与体

⑭ 特願 昭56-29135

⑮ 出願 昭56(1981)2月27日

⑯ 発明者 佐藤達

茨木市下緑積1丁目1番2号日  
東電気工業株式会社内

⑰ 発明者 牛山敬一

茨木市下緑積1丁目1番2号日

東電気工業株式会社内

⑱ 発明者 王田廣

茨木市下緑積1丁目1番2号日  
東電気工業株式会社内

⑲ 発明者 西宇由美子

茨木市下緑積1丁目1番2号日  
東電気工業株式会社内

⑳ 出願人 日東電気工業株式会社

茨木市下緑積1丁目1番2号

明細書

1. 発明の名称

活性物質供与体

2. 特許請求の範囲

皮膚に密着しうる柔軟な成形品からなる活性物質供与体であつて、該供与体は、多価アルコール類と生理活性物質との配合物と水溶性高分子からなるゲル状保護母体とから構成されていることを特徴とする活性物質供与体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は生理活性物質を経皮から供給するのに有用な活性物質供与体(以下供与体といふ)に関するものである。

生理活性物質は、特に油溶性物質を経皮吸収させて投与する方法は種々知られている。

製剤を経皮吸収させるに際し、製剤を適用部位に保持するための物質が必要であるが、これまでかかる物質の性状としては、一般に液状物、クリーム(ペースト)状或は固形状のものが使用されている。

しかしして、液状物を保持物質として用いてなる薬物は、適用部位に一時的に薬物含有液を保持する手段が煩雑であり、一方クリーム状の物質を用いてなるものは、衣服に附着されるとといった問題がある。またこれらに共通する問題として、薬物量を一定にしにくく、正確に経皮投与させることができないという問題もある。

油溶物質として高分子ポリマーからなる形成物のものを用いた場合、薬物はポリマー中に溶解されているので、取扱い及び適用部位への適用が簡便であるが、薬物がポリマーに取り込まれて、一部の薬物しか効率に寄与しないという問題がある。

従つて本発明の目的は、取扱い及び適用部位への適用が簡単で、且つ用いた大部分の薬物が効率に寄与する構造の供与体を提供することにある。

本発明の他の目的は、生体由又は外部から供給される水分によって、体内に保持する生理活性物質を適用部又は空気中に供給する新規な供与体を提供することにある。

かかる本発明の目的は、皮膚に密着しうる成形

品からなる供与体であつて、該供与体は、多価アルコール類と生理性物質との配合物と水溶性重合物からなるゲル状保持母体とから構成されていてことによって達成されるものである。

本発明の具体化した一つの態様は、ゲル状水溶性重合物からなる保持母体中に、多価アルコール類と生理性物質との配合物の大部分が分散された供与体である。該供与体は、生体表面又は外部から水分が供給されることによって、ゲル状保持母体を構成する水溶性重合物が凝固及び又は溶解され、生理性物質が供与体の表面に急速に供給されるものである。従って前記母体の水分から受ける作用を前記重合物の種類などで調節することによって、供与体表面に供給される生理性物質の量及び速度をコントロールできることが理解されるであろう。

本発明の具体化した他の態様は、前述の供与体と、これを生体表面に良好に保持することができる部材との組み合せからなるものである。かかる部材は図示するものが好適である。

図面において、1は不透湿性シート片1-1と感压粘着剤層1-2とかなる貼着シート片で、該片1の層1-2の略中央区端裏面には供与体2を収容しうる空間3を有する神状物4が貼着され、さらに網羅材5が被覆されている。

本発明の供与体又はこれと組合せ部材とを組み合せてなるものは、例えはプラスチックラミネートを施したアルミニウム箔の如き非活性性基材にて、使用時まで密封包装されて貯蔵される。

本発明を実施するに当つて用いられる多価アルコール類、生理性物質及びゲル状保持母体を構成する水溶性重合物としては次のものを挙示することができる。

①多価アルコール類：例えはグリセリン、トリヒドロオキシエチレン、エリトリトト、ベンタエリトリオット、ケシリント、アロジルシト、ソルビット、1.3、1.4又は2.3ブランジオール、1.5ベンタジオール、1.6ヘキサンジオール、2.3ヘキレングリコール等が挙げられ、またエナレングリール、グリセリン、トライチロールプロパン、

ソルビット、蔗糖、スピスフェノールム、ベンダエリトリトトなどのかの如き低分子量の多価アルコールに、常法によりエチレンオキサイド、ブロビレンオキサイド、ブチレンオキサイドなどの如きアルキレンオキサイドをランダムまたはブロック状で付加したもので、分子量は200～10000のもの。或いはポリブロビレングリコール、ポリエチレングリコールも同様に使用することができる。

②生理性物質：酢酸ブレゼニゾン、酢酸ヒドロコルキド、ヒドロコルキド、ブレゼニゾン、フルオレノノンアセトニド、デキシタツイン、ペタメナゾン、ブロビオシ酸ベクロナゾン、フルドロキシコルチド、フルオシノニドの如きコルチコステロイド類、ネオマジン硫酸塩、テトラチクライシン、オキシジテラオキシクリン、ベニシリンの如きの抗生素類、ベンゾカイン、リドカイン、アミノ安息香酸エチルの如きの局麻剤、局麻ジフェンドラジン、塗膜イソサインジル、ジコフェニールイミダゾールなどの抗ヒスタミン剤、塗化ベンザルコニウム、ニトロフラインの如き抗菌性

物質、インドメタシン、カリヤル酸メチル、ナリチル酸グリコール、サリチル酸エチド、サリチル酸ナトリウムの如き在庫消炎剤、ジアゼパム、エトナゼパム、フルエトナゼパム、ロタゼパム、プロマジン、フルプロマジン、メプロバミートの如き中枢作用剤など精神的に非活性性の薬物、その他の殺虫剤、消毒剤、防腐剤なども使用することができる。

③ゲル状保持母体を構成する水溶性重合物：カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ボリビニルアルコール、エリゾクリル酸塩、可溶性でんぶんなどが挙げられ、またアクリル酸（またはメタアクリル酸）低級アルキルエチルカルボン酸は、挿入部5以下のアルキルエスチヌ、特にエチルエスチヌ、メチルエスチヌを後処するの水溶性重合物を構成するのに好適である。」と、これらと共に組合してカルボキシル基を有する混合性乳酸体（好みしくはアクリル酸、メタアクリル酸、マレイン酸、イタコン酸等）との共重合反応

特開昭57-142913(3)

を完了した後、共重合体側鎖に位置するカルボキシル基をアルカリ金属水溶液化物、アルキルアミン例えばヘキシルアミン、モノエタノールアミンまたはアンモニア水溶液と反応させて共重合体を水溶化するための基團を形成したものあるいはアクリル酸（またはメタアクリル酸）低級アリキルエステルのホモポリマーをNaOHあるいはKOHで部分酸化することによって水溶性重合体としたものなども使用することができる。

また生理性物質の保持母体からの放出性を促進する放性助剤を添加してもよく、該助剤は生理性物質の母体内での拡散速度を向上させると共に緩慢吸収性などをよくして身体表面への放出を促進するもので、代表的なものとしては、オリーブ油、スクアレン、クワリシなどの油脂類、ミスチラン酸イソブロビン、ラウリシン酸エチルなどのエステル類、ジイソブロビリアルベート、フタル酸エステル、ジエチルセバケートなどの可燃性、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの極性溶剤、尿素、ア

マトリックスとして保持された供与体が構成される。

このように構成された供与体は、難型ライナーから剥がされて露出する細孔材に接着されるか、或いは保持体（例えばフィルム、布など）の表面に形成された状態で、皮膚の如き生体表面に適用されるものである。

そして生体面上に適用された供与体は、生体面から供給される水分によって、ゲル状保持母体を構成する水溶性重合物が膨潤及び／又は溶解する。生理性物質は水分の供給によって膨脹片／又は溶解されて該物質の透析膜が速められた母体内へと通過して、供与体の表面に移動して、生体面に緩慢吸収される。

本発明の供与体を生体表面外に用いた場合は、空気中又は作業的に付与する水分によって、前記重合物が膨潤及び／又は溶解され、例えば、生理性物質としての透析膜などが、供与体の表面から空気中に供給される。

本発明の供与体の適切な結果は、以下の実施例

ラントインの如き吸収導導体、運動パラフィンの如き脱水系脂類、その他各種の乳化剤などがある。

本発明の供与体は、前記の如き配合物を用いると共に例えば次記するような順序に従つて作られる。

1) グルタ水溶性重合物を構成する保持母体溶液を水に溶解する。溶解液の濃度は、素材の分子量などによっても異なるが固形分で約0.1～10重量%である。また溶解濃度は、約1500～5000センチポリスである。

2) 一方、多価アルゴール類に生理性物質を添加して、溶液又はナスペンジン状にする。該物質の配合量は、固形分で約1～10重量%である。

3) 次に、1) の溶解液100部に2) の溶液又はナスペンジン溶液を約100～1500部の割合で添加して、充分に搅拌する。

4) この混合液を難型ライナー上又は保持体上に噴霧乾燥して水を除去することによって、上記ライナー上又は保持体上には、生理性物質を含む配合物が水溶性重合物からなるグルタ水溶性母体を

からも実証される。

#### 実施例1

カルボキシミチルセルロース(CMOS)10gを110mlの精製水に溶解する。

一方、ジアゼバム5gを40mlのグリセリンに溶解する。

次にCMOS溶解液にジアゼバム溶解液を添加混合し、これを厚さ25μmのポリエチルフィルムに乾燥後の厚みが200μmとなるように重複乾燥し、本発明の生理性物質供与体を得る。

#### 実施例2

ヒドロキシエチルセルロース(HEC)10gを250mlの精製水に溶解する。

一方、ジアゼバム5gを100mlのグリセリン・1.5ペンタジオーム(=1:1)混合液に懸濁する。

次にHEC溶解液にジアゼバム溶解液を添加混合し、これを厚さ25μmのポリエチルフィルムに乾燥後の厚みが200μmとなるように重複乾燥し、本発明の生理性物質供与体を得る。

第 1 表(単位点)

	2時間後	4時間後	6時間後	24時間後
実験例	1 0	2.5	3	2.5
	2 0	3	7	5
比較例	0.4 1 0.2	2.5 6	2.5 0	1 0
	2 2.1	0	0	0
	3 1.0	5	0	0

## 比較例

10gのグリセリンに0.5%のシアセバムを添加混合し、これを堆積100g/m<sup>2</sup>のポリエチレン繊維質不織布に50μmの厚みとなるように塗布して生理活性物質供与体を得る。

実験例1～2及び比較例の生理活性物質供与体の特性をddN系吸収性マスクを用いてロータロット法により評価し、その結果を第1表に示した。

なお、第1表中の評価は、マクス認部を除毛し、1cm角の供与体サンプルを糸状用接着テープを用いて貼り付け、所定時間後に直径30mm、回転数10～12回/分の台上に載せ、落下するまでの時間を測定して、その結果を下記得点に当てはめ、平均値で表わしたものである(一群5個)。

1秒以下	10点
3秒以下	7点
6秒以下	5点
3分以下	3点
3分以上	0点

第1表中の得点例1、2及び3はマクス1mg/cm<sup>2</sup> 5mg/cm<sup>2</sup>及び25mg/cm<sup>2</sup>のジセセバムを貼り付いたものである。

第1表から、本発明の供与体は貼り付け初期は水溶性複合物が充分に膨潤及び／又は溶解していないために充分な遮離効果が得られないものであるが、経時的には効果を有し、持続性が高いことを実証している。

## 4. 図面の簡単な説明

図面は本発明の供与体の実例を示す断面図である。

1……貼着シート片、2……供与体

## 4. 構成物

## 特許出願人

日本電気工業株式会社

代表者 土方三郎



## 手続補正書(方式)

1) 発明の名称を下記の如く補正する

「生産活性物質供与体」

2) 特許請求の範囲を別紙の如く補正する。

以上

特許厅長官　畠田泰典　殿

## 1. 事件の表示

昭和 56 年 特許第 第 29135 号

## 2. 発明の名称

生産活性物質供与体

## 3. 補正をする者

事件との関係　特許出願人

登録番号 567  
 伝 送 大阪府茨木市守口坂1丁目1番2号  
 委 承 (066) 577-2222  
 電話 0120-29411-9

代表者 江口三郎

## 4. 手続用正命令 の日付 昭和 56 年 6 月 20 日

## 5. 補正の対象

- 1) 明細書の「1.発明の名称」の項
- 2) 明細書の「2.特許請求の範囲」の項

## 6. 補正の内容

別紙の通り

## 『2.特許請求の範囲

皮膚に直接しうる柔軟な成形品からなる生産活性物質供与体であつて、供与体は、多孔アルコール紙と生産活性物質との配合物と水性粘着物からなるゲル状配接母体とから構成されていることを特徴とする生産活性物質供与体。』

以上